

FOCUS

farmacovigilanza



► M A G G I O 2 0 1 2 ◀

Responsabilità condivisa tra medici e istituzioni

Joan-Ramon Laporte

*Fundació Institut Català de Farmacologia,
Hospital Universitari Vall d'Hebron – Barcellona*

Ancora oggi ci sono operatori sanitari che, quando si parla di effetti indesiderati da farmaci, pensano a eruzioni cutanee, discrasie ematiche, shock anafilattico fino alle malformazioni congenite. Questi sono certamente effetti indesiderati reali, tuttavia relativamente rari. Inoltre sono inattesi (non sono quindi correlati al meccanismo d'azione del farmaco), imprevedibili e indipendenti dalla dose. Sono come una lotteria, che dipende dal caso.

Ciononostante quando si esamina la patologia iatrogena secondaria all'uso di farmaci il panorama cambia molto. L'elenco delle sospette reazioni avverse identificate in studi recenti presso i centri d'emergenza e i Pronto soccorso fa emergere soprattutto effetti indesiderati correlati all'azione farmacologica dei medicinali implicati, come gravi emorragie da anticoagulanti o antiaggreganti piastrinici, insufficienza renale da inibitori del sistema renina-angiotensina, intossicazione da digitalici e così via. Si tratta di disturbi relativamente frequenti, attesi e dose-correlati, favoriti dalle comorbilità del paziente e in gran parte evitabili se la dose del farmaco fosse stata prescritta in maniera più individualizzata, se il paziente avesse seguito meglio le prescrizioni e se il monitoraggio clinico fosse stato più accurato.

Una revisione della bibliografia recente sugli eventi avversi registra altre patologie, che si riferiscono ad altri livelli assistenziali:

- Il cancro della mammella attribuibile alla terapia ormonale sostitutiva. Se si applicassero i risultati di una meta-analisi di studi controllati e randomizzati al consumo dei farmaci per la terapia ormonale sostitutiva in Europa, dove il trattamento è ancora promosso in maniera irresponsabile da alcune associazioni cosiddette professionali, il numero delle vittime potrebbe essere stato nell'ordine delle migliaia.¹

Focus: uno sguardo al futuro

Cari lettori, spero che siate ancora affezionati a *Focus Farmacovigilanza* che, da oltre un anno, si presenta ampliato, con una struttura parecchio modificata e con la partecipazione di quattro regioni. Mi fa piacere comunicarvi che una quinta, l'Emilia-Romagna, si è aggiunta di recente e perciò il Comitato di redazione verrà allargato anche ai suoi rappresentanti.

Inoltre nel 2011 sono stati istituiti sei nuovi Centri Regionali di Farmacovigilanza: si tratta di Abruzzo, Marche, Umbria, Molise, Puglia e Calabria, che spero inizieranno la proprie attività rapidamente, portando anch'esse in un futuro vicino il proprio contributo a Focus. Un po' alla volta ci stiamo allargando a livello nazionale, obiettivo a cui abbiamo sempre pensato, sin dalla nascita del bollettino. Quindi un potenziamento regionale, non dimenticando però una proiezione internazionale, che siamo pronti ad affrontare con entusiasmo, considerando che non ci dovrebbero essere confini nell'informazione agli operatori sanitari e anche ai cittadini di ciò che "bolle in pentola" di particolare interesse, attinente la sicurezza dei farmaci. La lingua ovviamente sarà l'inglese e si tratterà di una versione online, così da non dover sopportare costi particolarmente alti. La versione cartacea continuerà a esistere in italiano e la sua circolazione avverrà come adesso. L'impegno in inglese ci metterà alla prova a livello internazionale, dove esistono bollettini di elevata qualità, di lunga tradizione e più robusti di noi dal punto di vista organizzativo. Stiamo già lavorando a un piano progettuale e speriamo di partire già dal gennaio 2013.

Anche il sito www.farmacovigilanza.eu andrà incontro a una internazionalizzazione, seppur non completa nella fase iniziale. Vi chiedo di incoraggiarci nel nostro lavoro visitandolo frequentemente! L'altra sorpresa per la seconda metà del 2013 sarà un corso di formazione a distanza dedicato alla farmacovigilanza.

Giampaolo Velo

- Analogamente in Catalogna gli antinfiammatori non steroidei, soprattutto il diclofenac, sarebbero causa ogni anno di decine di casi di infarto del miocardio.²
- Così gli inibitori di pompa protonica, gli antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, le benzodiazepine e gli antipsicotici sarebbero la causa di decine se non centinaia di casi di frattura del collo del femore nei soggetti anziani.³⁻⁵
- Infine le epoetine a dosi elevate produrrebbero un numero indefinito di morti ogni anno nei soggetti con insufficienza renale e nei pazienti affetti da cancro.

Sommario

- 2 **Gli ultimi dati sull'andamento delle segnalazioni in Italia**
- 3 **L'utilità del Registro AIFA sui farmaci oncologici**
- 5 **Infermieri in prima linea nella farmacovigilanza**
- 6 **Una serie di casi svela un effetto paradosso del domperidone**

>> segue a pagina 8

La rosa della segnalazione spontanea in Italia ha qualche spina

Sono 356 per milione di abitanti le segnalazioni giunte nel 2011 alla Rete nazionale di farmacovigilanza, un dato in aumento secondo una tendenza positiva emersa negli ultimi anni

Sin dal primo numero di *Focus Farmacovigilanza*, che è nato nel 1994 e ha quindi raggiunto proprio quest'anno la maggiore età, abbiamo dedicato ogni anno ampio spazio ai dati della segnalazione spontanea, commentando all'inizio solo i dati della Regione Veneto, allargandoci in seguito alle regioni del Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza (GIF) e infine a tutta Italia.

Il resoconto dell'AIFA

Rileggendo gli articoli pubblicati in questi anni si vede l'evoluzione del sistema della segnalazione spontanea in Italia e il suo rapido sviluppo, soprattutto negli ultimi anni a seguito dell'attivazione dei Centri Regionali di Farmacovigilanza. Proprio in collaborazione con i Centri Regionali l'Agenzia Italiana del Farmaco ha deciso di pubblicare periodicamente, a partire da quest'anno, un breve resoconto sui dati italiani della segnalazione spontanea. Il resoconto è disponibile nel sito www.agenziafarmaco.it sotto forma di una presentazione di diapositive brevemente commentate.¹

L'AIFA si è impegnata a presentare annualmente l'andamento della segnalazione spontanea, integrando così il commento ai segnali più rilevanti che sono presenti sullo stesso sito già dal 2009.

Richiamiamo così in questo articolo i dati più rilevanti, rimandando i lettori per un ulteriore approfondimento al sito dell'Agenzia.

I dati in crescita

Nella figura 1 viene riportato il numero di segnalazioni in Italia negli ultimi sette anni. Nel 2011 sono state inviate circa 21.500 segnalazioni corrispon-



denti a un tasso di 356 segnalazioni per milione di abitanti.

La crescita, rispetto all'anno precedente, è stata del 6%, e la tendenza positiva viene confermata e sembra mantenersi anche per il 2012. L'analisi dei primi quattro mesi del 2012 mostra infatti un incremento del 24% del numero di segnalazioni rispetto allo stesso periodo del 2011.

Il tasso di segnalazione e il numero assoluto di schede sono sempre più vicini a quelli di altri importanti Paesi europei.

Tra farmaci e vaccini

L'incremento del 2011 rispetto al 2010 è più rilevante per i vaccini (+34%) rispetto agli altri farmaci (+2%).

La figura 2 riporta il tasso di segnalazione nel 2011 suddiviso per farmaci e vaccini nelle diverse regioni e sottolinea l'ampia variabilità regionale, con la Lombardia e la Toscana che si staccano nettamente dalle altre regioni.

Complessivamente dodici regioni e le due province autonome di Trento e Bolzano registrano un aumento delle segnalazioni, dal +0,7% della Provincia Autonoma di Trento al +71% del Lazio. Sette regioni registrano invece un calo, dal -6% dell'Emilia-Romagna al -52% del Veneto.

Abbiamo già detto, negli articoli pubblicati negli scorsi anni, come per comprendere le variazioni osservate in

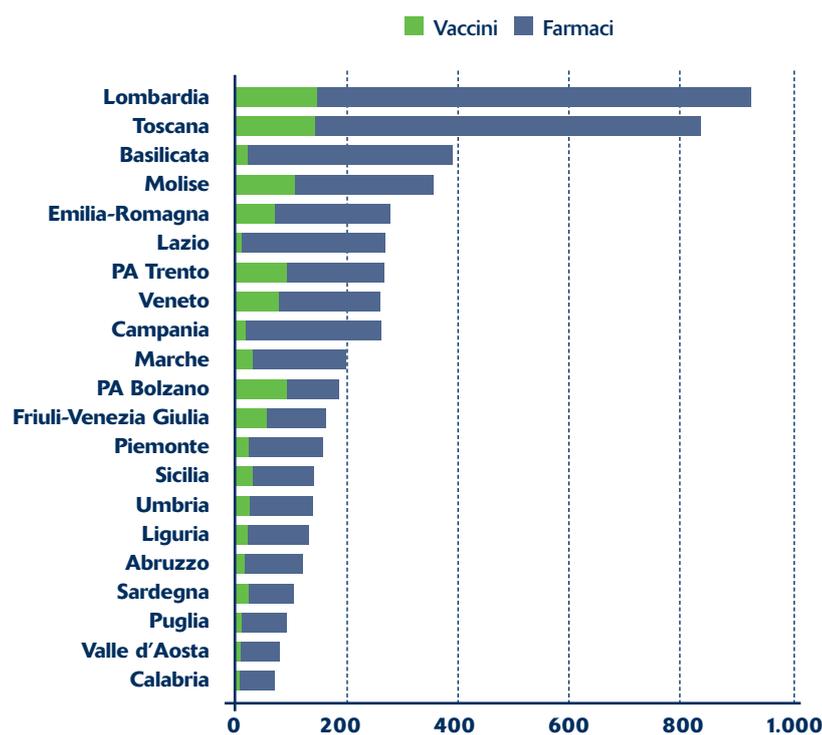
Italia si debba tenere conto dei numerosi progetti di farmacovigilanza attiva finanziati dalle regioni su fondi provenienti dall'AIFA. Il Veneto per esempio nel 2010 aveva più che raddoppiato le segnalazioni a seguito di un progetto di segnalazione da parte dei cittadini tramite le farmacie aperte al pubblico (vedi *Focus Farmacovigilanza* n. 64, maggio 2011). Nel 2011 il progetto è terminato e le segnalazioni in Veneto si sono dimezzate.

L'incremento sopra riportato sul numero di segnalazioni di vaccino è legato invece a un progetto di sorveglianza attiva sul vaccino HPV effettuato nelle ASL di Brescia, Como ed Empoli.

Rimandiamo alla presentazione nel sito dell'AIFA per il commento relativo alla provenienza delle segnalazioni, con particolare riferimento alle segnalazioni da medici ospedalieri (55% del totale) e farmacisti (12%).

La situazione generale

Da un punto di vista generale la farmacovigilanza in Italia si conferma in crescita. I numerosi progetti di farmacovigilanza attiva rendono la situazione di difficile lettura a chi non segue da vicino la situazione della segnalazione spontanea. I progetti peraltro non sono di ostacolo al principale obiettivo del sistema, che è quello di rilevare no-

Figura 2. Tasso di segnalazione delle regioni italiane nel 2011 per milione di abitanti

Tabella 1. I segnali del primo semestre 2011

Domperidone e convulsioni in età pediatrica (monitoraggio)
Inibitori di pompa protonica e alopecia (classe)
Fluorochinoloni e disturbi visivi (classe)
Colchicina e rabdomiolisi (new)
Sodio ferrigluconato e ipersensibilità (monitoraggio)

vità nel profilo di rischio dei farmaci con particolare riferimento alle reazioni gravi e/o inattese. Essi anzi consentono di raccogliere dati estremamente importanti a questo scopo.

La periodica ricerca di segnali, portata avanti dall'AIFA in collaborazione con i Centri Regionali di Farmacovigilanza ha già analizzato i dati dell'anno scorso. Sono stati già pubblicati sul portale dell'Agenzia i segnali relativi al primo semestre 2011 (tabella 1). Sono in fase di preparazione e di prossima pubblicazione quelli relativi al secondo semestre del 2011

L'analisi dei dati relativi ai vaccini viene effettuata da un diverso gruppo di lavoro che include, oltre all'AIFA e ai Centri Regionali di Farmacovigilanza, la Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute ed esperti identificati dalle prevenzioni regionali. L'Ufficio di Farmacovigilanza dell'AIFA ha pubblicato di recente un primo "Rapporto sulla sorveglianza post marketing dei vaccini in Italia. Anni 2009-2010" che è disponibile per il download nel sito web dell'Agenzia.² E' in preparazione un analogo resoconto relativo ai dati del 2011.

Bibliografia

1. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/and_segn_2011-2012_0.pdf
2. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/rapporto-sulla-sorveglianza-postmarketing-dei-vaccini-italia-2009-2010-29122011>

Il monitoraggio AIFA sui farmaci oncologici: i dati dell'ULSS 1 di Belluno

Il Registro dei farmaci oncologici dell'AIFA mostra i suoi pregi e i suoi difetti: c'è spazio per migliorare ancora

Il Registro AIFA sui nuovi farmaci oncologici

Il Registro dei farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio intensivo da parte dell'AIFA, nato nel 2005 su modello cartaceo e reso disponibile online dall'aprile del 2006, a oggi comprende molte molecole (vedi tabella 1 a pagina seguente).

I nuovi farmaci oncologici hanno due caratteristiche principali per quanto riguarda la farmacovigilanza:

1. hanno processi registrativi molto rapidi sia presso l'FDA sia presso l'EMA e vengono commercializzati nei diversi paesi con un profilo ancora non ben definito in termini di efficacia (sulla storia naturale della malattia) e di effetti collaterali;
2. la predittività della risposta clinica (in assenza di biomarcatori e di recettori specifici) è scarsa e imprevedibile, per cui è necessario trattare molti pazienti per avere una risposta in una percentuale limitata di ca-

si e ciò rende assai critico il rapporto costo-beneficio.

Di fronte a tali problematiche è nato un registro il cui obiettivo principale è migliorare l'appropriatezza prescrittiva e il monitoraggio informatizzato di tali farmaci.

I dati dell'ULSS 1 di Belluno

Lo scorso anno è stata condotta un'analisi di questo registro per quanto riguarda i dati dell'ULSS 1 di Belluno (vedi tabella 2).

In questo articolo commentiamo i dati di farmacovigilanza più interessanti emersi in questa analisi.



Tabella 1. Farmaci oncologici sottoposti a monitoraggio AIFA (aggiornamento al 24/05/2012)

• Azacitidina	• Nelarabina
• Bevacizumab	• Nilotinib
• Bortezomib	• Ofatumumab
• Cabazitaxel	• Panitumumab
• Catumaxomab	• Pazopanib
• Cetuximab	• Pemetrexed
• Dasatinib	• Plerixafor
• Eribulina	• Rituximab
• Erlotinib	• Sorafenib
• Everolimus	• Sunitinib
• Gefitinib	• Talidomide
• Ibritumomab	• Temsirolimus
• Lapatinib	• Trabectedina
• Lenalidomide	• Trastuzumab
• Mifamurtide	• Vinflunina

Nel Registro sono presenti 21 schede di interruzione di terapia per reazioni avverse da farmaco, ma sono state compilate solamente 7 schede di segnalazione spontanea per sospetta reazione avversa da farmaco: 3 da sorafenib, 2 da lenalidomide, 1 da oxaliplatino e 1 da temsirolimus.

La reazioni avverse da sorafenib

In particolare per sorafenib, un inibitore multi-chinasico impiegato nel carcinoma a cellule renali avanzato e nell'epatocarcinoma (complessivamente 32 pazienti trattati nell'ULSS 1 di Belluno) è stato segnalato un caso di *Hand Foot Skin Reaction* (HFSR), reazione presente anche nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Una revisione sistematica pubblicata nel 2008¹ ha analizzato 11 studi per un totale di 4.883 pazienti in trattamento solo con sorafenib per un tumore solido e ha valutato anche la comparsa di

sindrome mani-piedi rispetto a placebo o a interferone: complessivamente l'incidenza della reazione avversa è stata del 33,8% nei trattati. L'incidenza nei pazienti con carcinoma renale è stata del 42% rispetto al 27,6% per tutte le altre forme tumorali. Nonostante alcune criticità della revisione (legate soprattutto all'eterogeneità degli studi) si può concludere che il sorafenib si associa a un elevato rischio di sindrome mani-piedi, soprattutto nei pazienti con carcinoma a cellule renali.

Altre reazioni avverse segnalate, gravi e non note, sono state il flutter atriale e l'ictus cerebrale, insorti in un paziente con epatocarcinoma in trattamento con sorafenib da circa due mesi, migliorate dopo la sospensione della terapia e l'ospedalizzazione. In letteratura sono poco frequenti le reazioni avverse cardiache associate a sorafenib o ad altri inibitori multichinasici; si registrano comunque casi di cardiotoxicità, soprattutto ischemia cardiaca, nel 3% dei pazienti trattati.²

Le reazioni avverse da lenalidomide

Durante il trattamento con lenalidomide, un agente immunomodulante impiegato soprattutto nel trattamento di neoplasie ematologiche (11 pazienti registrati nell'ULSS 1 di Belluno), sono state segnalate una neutropenia e un'anemia emolitica autoimmune, risoltesi completamente dopo la sospensione del farmaco.

Da una revisione pubblicata a marzo 2011³ sull'uso di lenalidomide nel mieloma multiplo emerge che neutropenia, trombocitopenia e anemia sono più frequenti con l'associazione lenalidomide più desametasone rispetto al solo desametasone (39,4% rispetto a 6,3% per la neutropenia, 18,4% rispetto a 5,7% per la trombocitopenia e 17,0% rispetto a 6,3% per l'anemia).

Inoltre gli eventi trombotici o tromboembolici, inclusi trombosi venosa profonda ed embolia polmonare, hanno frequenza piuttosto elevata (11,3%) nei trattati con lenalidomide. L'incidenza di trombosi venosa nei pazienti trattati con lenalidomide e desametasone è risultata più alta in caso di terapia concomitante con agenti eritropoietici (19,2% rispetto a 6,8%, $p=0,001$).

Alla fine del 2010 è stata divulgata una Nota importante dell'AIFA sull'associazione tra lenalidomide ed eventi tromboembolici arteriosi e venosi in cui si richiede, ove possibile, la modificazione di eventuali fattori di rischio e il trattamento del paziente a scopo preventivo con farmaci antitrombotici.

Gli ostacoli da superare

L'esperienza della ULSS 1 di Belluno dimostra come possa essere utile per i reparti oncologici l'analisi dei propri dati di prescrizione e di sicurezza. Purtroppo un problema ancora aperto del registro AIFA è la rigidità delle elaborazioni standard e l'impossibilità di estrarre i propri dati in forma aggregata, ma solamente per singolo paziente. Questo impedisce a molti centri di avere dati utili per valutare il proprio lavoro e di avere un quadro più chiaro su efficacia e sicurezza dei farmaci utilizzati.

Un altro difetto è la sfasatura tra dati di farmacovigilanza del registro e dati della Rete nazionale di farmacovigilanza, poiché ancora oggi ci sono segnalazioni di reazioni avverse da farmaco presenti nel registro e assenti nella Rete nazionale di farmacovigilanza e viceversa. Va sottolineato, ai fini delle analisi di farmacovigilanza, che solo le segnalazioni presenti nella Rete nazionale di farmacovigilanza giungono all'azienda titolare dell'AIC, a Eudravigilance e ai Centri regionali e che quindi è indispensabile, in attesa di una soluzione automatica, che i medici e i farmacisti che inseriscono i dati nel registro AIFA non dimentichino anche di inviare le segnalazioni di reazione avversa da farmaco al responsabile locale di farmacovigilanza.

Federica Cortina
farmacista, Belluno

Tabella 2. Dati aggiornati al 30 settembre 2011 del Registro Onco-AIFA dell'ULSS 1 di Belluno

	N.	%
Pazienti registrati al trattamento	340	100%
Pazienti con caratteristiche di eleggibilità al trattamento	314	92,4%
Pazienti non eleggibili	11	3,2%
Pazienti in attesa di valutazione	15	4,4%
Pazienti che hanno ricevuto almeno una dispensazione	311	91,5%
Pazienti con fine trattamento	244	71,8%

Bibliografia

1. Acta Oncologica 2008;47:176-86. **CDI** ■■■
2. AIFA, Segnali di farmacovigilanza, 2009
3. J Clin Pharm Ther 2008;33:219-26. **CDI** NS



Azitromicina e morte cardiovascolare

Nei soggetti a rischio cardiovascolare elevato l'azitromicina non sarebbe l'antibiotico di scelta secondo un articolo pubblicato dal *New England Journal of Medicine*.¹

E' noto che alcuni antibiotici macrolidi possono avere un'attività proaritmica e che si associano a un aumento del rischio di morte improvvisa, ma finora l'azitromicina si pensava avesse una cardiotoxicità minima, anche se alcune segnalazioni di aritmia suggerivano che potesse aumentare il rischio di morte cardiovascolare.

Uno studio di coorte condotto nel Tennessee ha permesso di confrontare i dati relativi a 347.795 prescrizioni di azitromicina rispetto a 1.391.180 controlli non trattati con antibiotici, 1.348.672 prescrizioni di amoxicillina, 264.626 prescrizioni di ciprofloxacina e 193.906 prescrizioni di levofloxacina.

Durante cinque giorni di terapia i pazienti trattati con azitromicina avevano un rischio aumentato di morte cardiovascolare (hazard ratio 2,88, limiti di confidenza al 95% da 1,79 a 4,63, $p < 0,001$) e di morte da tutte le cause (hazard ratio 1,85, limiti di confidenza al 95% da 1,25 a 2,75, $p = 0,002$) rispetto ai soggetti non in terapia antibiotica. Il dato si confermava anche rispetto ai pazienti trattati con amoxicillina (rischio di morte cardiovascolare hazard ratio 2,49, limiti di confidenza al 95% da 1,38 a 4,50, $p = 0,002$; rischio di morte da tutte le cause hazard ratio 2,02, limiti di confidenza al 95% da 1,24 a 3,30, $p = 0,005$) con un numero stimato di 47 morti cardiovascolari addizionali per milione di cicli di terapia. Numero stimato che saliva a 245 morti cardiovascolari addizionali per milione di cicli di terapia nei soggetti con il rischio cardiovascolare più elevato.

Pur essendo piccolo in termini assoluti, il rischio di morte aumenta con l'uso di azitromicina, specie nei soggetti cardiopatici o a rischio, nei quali andrebbe quindi evitato il ricorso a questo antibiotico.

1. *N Engl J Med* 2012;366:1881-90. **CDI** □□□



Isotretinoina e disturbi oculari

L'isotretinoina usata nei giovani per l'acne può associarsi alla comparsa di effetti avversi oculari. Partendo da alcune segnalazioni sporadiche, un gruppo di oculisti israeliani ha condotto uno studio retrospettivo di coorte su 14.682 adolescenti e

giovani adulti che erano nuovi utilizzatori del farmaco, confrontati con soggetti con acne mai trattati con isotretinoina e con giovani senza acne.¹

I trattati col farmaco avevano più spesso eventi avversi oculari (13,8% dei casi rispetto al 9,6% nei soggetti con acne ma non trattati e al 7,1% nei soggetti senza acne). A un anno di follow up i trattati con isotretinoina avevano globalmente un rischio maggiore di effetti avversi oculari (hazard ratio 1,70, $p < 0,001$), in particolare congiuntivite e comunque condizioni di tipo infiammatorio o strutturale.

Secondo gli autori è importante che i dermatologi e i pazienti siano informati di questo possibile e frequente effetto avverso in caso di trattamento con isotretinoina.

1. *Arch Dermatol* 2012;DOI:10.1001/archdermatol.2012.352. **CDI** □□□



Infermieri e farmacovigilanza in Italia

Sebbene in Italia il coinvolgimento degli infermieri nella farmacovigilanza sia ancora agli inizi, un recente studio che ha analizzato le segnalazioni di reazioni avverse da farmaci inviate dagli infermieri mostra chiaramente il loro interesse in questo campo.¹

Lo studio ha analizzato 1.403 segnalazioni da farmaco inviate dagli infermieri alla Rete nazionale di farmacovigilanza tra gennaio 2004 e dicembre 2010 (con il D.Lgs n. 95 del 2003 gli infermieri sono stati coinvolti formalmente nel sistema di farmacovigilanza italiano) e le ha confrontate con quelle dei medici ospedalieri dello stesso periodo.

Per quanto riguarda la segnalazione di reazioni avverse da farmaci gravi la percentuale era più alta tra i medici rispetto agli infermieri (44,9% rispetto a 22,9%), al contrario di quella degli eventi probabilmente correlati al farmaco secondo la relazione di causalità di Naranjo (76% dei report degli infermieri rispetto al 67% delle segnalazioni dei medici). Gli infermieri hanno segnalato maggiormente le reazioni in sede di applicazione (log odds ratio 0,91, limiti di confidenza al 95% da 0,55 a 1,27), quelle cutanee (log odds ratio 0,81, limiti di confidenza da 0,70 a 0,92) e quelle del sistema nervoso (log odds ratio 0,28, limiti di confidenza al 95% da 0,11 a 0,44), mentre i medici hanno più spesso riportato i disturbi epatici, ematici e piastrinici. Per entrambi i gruppi l'amoxicillina più aci-

do clavulanico è stato il farmaco più segnalato, inoltre acido acetilsalicilico, amoxicillina, ketoprofene, nimesulide e iomeprolo sono rientrati nella lista dei primi dieci farmaci segnalati.

Questo studio sottolinea come le segnalazioni da parte degli infermieri siano importanti non solo per colmare il vuoto della sotto segnalazione, ma anche perché si integrano e si complementano bene con quelle dei medici. Ogni operatore sanitario nell'ambito delle proprie conoscenze e cultura professionale può dare il suo contributo e questo accade anche nel contesto della farmacovigilanza. Fondamentale, però, è un'opportuna formazione e a tal proposito le istituzioni pubbliche dovrebbero investire maggiormente su questa figura sanitaria e definire programmi specifici adeguati.

Infine sarebbe importante trovare delle strategie per migliorare la collaborazione e il dialogo tra i diversi operatori sanitari per poter ottenere un migliore monitoraggio del paziente con una maggiore attenzione ai farmaci in terapia, al loro profilo rischio-beneficio e alla segnalazione delle reazioni avverse da farmaco che avvengono in ospedale.

1. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;DOI:10.1002/pds.3225. **CDI** □□□



L'uso dei farmaci off-label

L'uso dei farmaci *off-label*, che può associarsi a eventi avversi, è variabile rispetto al farmaco, al paziente e alle caratteristiche del medico. Per valutare la prevalenza di questo tipo di prescrizioni è stata condotta un'analisi su 253.347 prescrizioni elettroniche registrate in un database sanitario canadese per 50.823 pazienti.¹

La prevalenza delle prescrizioni fuori indicazione era dell'11% e nel 79% dei casi queste prescrizioni *off-label* erano fatte senza avere alcuna prova scientifica a supporto.

I farmaci più usati *off-label* erano quelli per il sistema nervoso (26,3% dei casi), specie antiepilettici (66,6% dei casi), antipsicotici (43,8% dei casi) e antidepressivi (33,4% dei casi). I farmaci più spesso usati *off-label* erano quelli in commercio da più tempo (prima del 1995).

Per ridurre l'uso inappropriato degli *off-label* e le relative reazioni avverse bisognerebbe diffondere la cultura dell'evidence based medicine.

1. *Arch Intern Med* 2012;DOI:10.1001/archinternmed.2012.340 **CDI** □□□



Rubrica Farmaci e bambini

a cura di **Michele Gangemi**
pediatra di famiglia, Verona

Antistaminici: effetti avversi in pediatria

Gli antistaminici sono i farmaci più prescritti nei bambini dopo gli antibiotici e i farmaci respiratori e sono frequentemente utilizzati per alleviare i sintomi di riniti allergiche e orticarie.¹

In una recente metanalisi solo quattro studi osservazionali hanno riportato l'incidenza di effetti indesiderati riconducibili agli antistaminici in età pediatrica, rendendo conto dell'1-20% degli effetti indesiderati da farmaci in questa fascia d'età.²

Gli antistaminici, in particolar modo quelli di prima generazione, hanno effetti centrali che causano sonnolenza, stanchezza, incremento dell'appetito, peggioramento delle funzioni cognitive. Inoltre possiedono anche attività antimuscarinica, antiadrenergica e antiserotoninergica e da queste possono derivare disturbi della visione, bocca secca, tachicardia e confusione.³ Gli antistaminici di seconda generazione hanno un profilo di sicurezza migliore e sono a oggi la scelta più sicura per le riniti allergiche e le orticarie.³

La sedazione è l'effetto indesiderato più comune degli antistaminici ed è stata utilizzata anche a scopo terapeutico (per esempio la niaprazina, ora ritirata) anche se senza solide prove di efficacia. E' stato dimostrato che la sedazione da antistaminici altera i ritmi circadiani e diminuisce la fase di sonno REM, non consentendo un sonno riposante.⁴ Inoltre i livelli di capacità di concentrazione, di apprendimento e di memoria sono significativamente inferiori nei bambini trattati con antistaminici di prima generazione, mentre questo non si verifica con quelli di seconda generazione.⁴ L'uso di antistaminici di prima generazione con finalità sedative non è raccomandato nei bambini.⁵ Alcuni antistaminici, in particolar modo ebastina e mizolastina, possono causare un significativo prolungamento del tratto QT all'elettrocardiogramma causando aritmie anche importanti. Recentemente sono stati riportati in letteratura due casi di prolungamento del tratto QT legati alla cetirizina, antistaminico di prima linea anche nei bambini, in un caso in un paziente con insufficienza renale e nell'altro a causa di un sovradosaggio.⁶ Considerando questo rischio va posta particolare attenzione nella somministrazione contemporanea di altri farmaci che causano il prolungamento del tratto QT, come per esempio, tra le clas-

si di farmaci frequentemente prescritte ai bambini, i macrolidi.⁷ Un importante problema è il rischio di sovradosaggio degli antistaminici, soprattutto in età pediatrica. Storicamente la difenidramina è stata coinvolta in episodi di avvelenamento da sovradosaggio anche fatali (circa 75 casi di morti documentate dagli anni quaranta), soprattutto nei bambini.⁸ I casi di avvelenamento sono così comuni negli Stati Uniti che nel 2006 sono state stilate linee guida per casi di avvelenamento da difenidramina e dimenidrinato.⁹ Gli effetti più gravi da sovradosaggio sono importanti alterazioni della conduzione e del ritmo cardiaco e convulsioni a cui possono seguire (a dosaggi superiori) il coma e il decesso.⁴ La questione del sovradosaggio continua a essere attuale anche in Italia, basti pensare al caso dell'oxatomide ritirata qualche anno fa dall'AIFA nella sua formulazione pediatrica. La formulazione per adulti non va utilizzata nei bambini sotto l'anno di età: sono state segnalate reazioni avverse gravi in seguito all'utilizzo improprio o accidentale del farmaco in bambini piccoli, fortunatamente tutte risoltesi senza esiti fatali.¹⁰ L'uso degli antistaminici nei bambini deve essere condizionato a un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e della tollerabilità al trattamento da parte del bambino.

Daniele Piovani, Antonio Clavenna

Unità di Farmacoepidemiologia,
Laboratorio di Salute Materno-Infantile,
Dipartimento di Salute Pubblica –
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri

Bibliografia

1. Allergy Asthma Proc 2008;29:7-13. **CDI NS**
2. PLoS One 2012;7:e24061. **CDI** □□□
3. Curr Med Res Opin 2012;28:623-42.
4. Allergy 2010;65:459-66. **CDI NS**
5. British National Formulary for children 2011-2012.
6. Prescrire Intern 2010;19:26-8.
7. Drug Saf 2010;33:303-14. **CDI** □□□
8. Am J Forensic Med Pathol 2006;27:36-41. **CDI NS**
9. Clin Toxicol 2006;44:205-23. **CDI** □□□
10. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii_final_cts_settembre_10_0.pdf



CASE REPORT

Domperidone: e se il vomito aumenta?

Segnaliamo una reazione avversa da domperidone osservata in sette pazienti pediatriche (con età da 1 a 8 anni) in riabilitazione dai postumi di un grave trauma cerebrale, comprendenti stato di minima responsività, tetraparesi spastica, crisi epilettiche occasionali e disfagia. Prima della riabilitazione nessun paziente era in grado di alimentarsi, per cui la nutrizione e i farmaci sono stati somministrati via sondino naso-gastrico in due pazienti e tramite gastrostomia endoscopica percutanea negli altri cinque. Le modalità di nutrizione enterale sono state costantemente adattate per evitare qualsiasi fastidio o induzione del vomito.

La terapia farmacologica era costituita da baclofene, diazepam, valproato e antibiotici al bisogno, più omeprazolo o ranitidi-

>> segue a pagina 7



>> segue da pagina 6

na per la gastroprotezione. Per facilitare lo svuotamento gastrico, ai pazienti veniva somministrato domperidone da 15 a 20 minuti prima dei pasti, quattro volte al giorno, alle dosi terapeutiche raccomandate. Secondo la scheda tecnica la posologia indicata in pediatria (neonati e bambini) è di 0,25-0,50 mg/kg da 3 a 4 volte al giorno con una dose massima giornaliera di 2,4 mg/kg (senza superare gli 80 mg al giorno).

Quattro pazienti avevano iniziato la terapia con domperidone in terapia intensiva, pochi giorni prima, e si sono presentati in neuroriabilitazione già con vomito ricorrente. Tre bambini hanno iniziato il domperidone durante la riabilitazione e il vomito è insorto entro un giorno. Con il prosieguo della terapia il vomito è aumentato sia come frequenza sia come intensità in tutti i pazienti, che soffrivano anche di crampi addominali ricorrenti, meteorismo e diarrea. Cinque di loro hanno evidenziato ristagni persistenti della nutrizione enterale, che andavano dal 50 all'80% del volume somministrato, rendendo quindi necessaria l'aspirazione gastrica dopo la maggioranza dei pasti. Nonostante il ristagno gastrico peggiorato, in tre pazienti la peristalsi era molto aumentata.

A eccezione di un paziente, trasferito d'urgenza mentre assumeva ancora il domperidone, negli altri la somministrazione è stata interrotta non appena il farmaco è stato sospettato essere la causa del vomito, con il risultato di una rapida riduzione nell'intensità del sintomo, seguita dopo 2-3 giorni dalla diminuzione del numero di episodi. L'assimilazione della nutrizione enterale è migliorata, il ristagno gastrico è cessato e solo episodi residui di rigurgiti e conati sono persistiti, spesso in seguito a tosse importante.

In due pazienti l'insorgenza spontanea di vomito, durante un ricovero successivo, ha permesso una seconda somministrazione di domperidone, che ha portato ancora a un peggioramento dei sintomi a cui ha fatto seguito un miglioramento degli stessi una volta interrotto il farmaco.

In un paziente, sottoposto a esame scintigrafico del transito gastrico durante la terapia con domperidone, è stato evidenziato un episodio di reflusso gastroesofageo; l'esame del piloro ha inoltre rivelato inizialmente una stenosi completa, seguita da un rilassamento insufficiente, che ha portato a una minima apertura pilorica.

L'analisi del nesso causale tra la reazione osservata e la somministrazione di domperidone effettuata tramite l'algoritmo di Naranjo ha ottenuto il risultato "probabile".

Una reazione avversa paradossa

I bambini disfagici che ricevono una nutrizione enterale sono soggetti a sviluppare gastroparesi, per cui vengono trattati con procinetici allo scopo di migliorare la peristalsi. Evidenze cliniche indicano che disfunzioni del sistema nervoso centrale possono causare uno svuotamento gastrico rallentato, ma le opinioni riguardo all'appropriatezza di una terapia procinetica sono contrastanti.^{1,2} Ciononostante i procinetici sono usati nella routine clinica e il domperidone è divenuto un farmaco d'elezione a causa della bassa incidenza di effetti avversi extrapiramidali. Infatti le reazioni avverse più comuni da domperidone, segnalate sulla scheda tecnica e pervenute dalla sorveglianza post marketing, comprendono disturbi gastrointestinali e una moderata induzione di iperprolattinemia.³ Tuttavia, in uno studio⁴ si è osservato che il domperidone accorcia la durata ma aumenta la frequenza degli episodi di reflusso gastroesofageo in neonati; e in un altro studio⁵ è stato riportato che il domperidone ha causato vomito nel 10% dei pazienti adulti in terapia per gastroparesi diabetica. La reazione avversa da domperidone qui segnalata è opposta all'azione terapeutica del farmaco ed è stata osservata in sette pazienti, molto omogenei in termini di condizioni e trattamento. Ciò permette di ipotizzare un meccanismo alla base dell'effetto paradossale del domperidone in questi casi. Due aspetti rilevanti del trauma cerebrale possono aver contribuito: la disfagia e il ridotto tono vagale. La disfagia ha un impatto negativo sulla stimolazione della peristalsi, in quanto sottrae segnali nervosi e ormonali a monte, che normalmente organizzano tale processo.⁶ L'innervazione vagale gioca un ruolo importante nello svuotamento gastrico e le fibre nitreggiche raggiungono la regione antro-duodenale, dove stimolano il rilassamento pilorico.⁷ E' infatti noto che la riduzione del tono vagale può causare gastroparesi e in casi gravi potrebbe anche indebolire il rilassamento pilorico.

In questo scenario, anche il domperidone può innescare la stenosi del piloro. Infatti la dopamina stimola le fibre nitreggiche responsabili del rilassamento e, dal momento che il domperidone blocca i recettori D2, esso causa una riduzione dell'attività dell'enzima ossido nitrico sintetasi che può portare a un'insufficiente capacità di rilassamento del piloro. Questo può spiegare perché il domperidone aumenti la peristalsi e contemporaneamente causi vomito.

Non sorprende che il domperidone non sia unanimemente accettato come farmaco sicuro: questi casi dimostrano come effetti farmacologici elusivi, non evidenti in pazienti standard, possano in ultima analisi compromettere l'efficacia di una terapia.

Una possibilità per limitare l'insorgenza di questa reazione avversa da domperidone è di effettuare un esame del transito gastrico subito dopo l'inizio della terapia, per riconoscere eventuali ostruzioni. Questo potrà inoltre aiutare a definire gruppi di pazienti a rischio, migliorando i criteri di somministrazione del domperidone.

Marco Pozzi^{1,2}, Sandra Strazzer¹, Federica Locatelli¹, Sara Galbiati¹, Francesca Formica¹, Valentina Perrone², Carla Carnovale², Emilio Clementi², Sonia Radice²

¹ IRCCS E. Medea La Nostra famiglia, Bosisio Parini, Lecco

² UO Farmacologia Clinica, Servizio di Farmacovigilanza, Ospedale Universitario L. Sacco, Milano

Bibliografia

1. J Parenter Enteral Nutr 2009;33:646-55. **CDI NS**
2. Digestion 1999;60:422-7. **CDI NS**
3. Am J Gastroenterol 2007;102:2036-45. **CDI NS**
4. J Perinatol 2008;28:766-70. **CDI □□□**
5. Am J Gastroenterol 1999;94:1230-46. **CDI ■■■□**
6. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009;296:G1-8. **CDI NS**
7. Neurogastroenterol Motil 2011;23:980-8. **CDI □□□**



>> segue da pagina 1

La lista degli eventi avversi è molto lunga e comprende tutte le specialità mediche e chirurgiche: per esempio l'obesità e/o il parkinsonismo associato all'utilizzo di farmaci antipsicotici e procinetici, l'aumento del rischio di suicidio nei bambini trattati con antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina⁶ così come nei soggetti adulti trattati con antiepilettici (spesso in indicazioni non autorizzate), l'ictus e la morte da antipsicotici, la depressione respiratoria associata all'uso di fentanyl e altri derivati oppioidi, gli incidenti stradali a causa dell'assunzione di farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale, il cancro da immunosoppressori, le infezioni in ambito ospedaliero da germi resistenti o opportunistiche secondarie all'uso di antibiotici ad ampio spettro. In alcune aree a elevata specializzazione dobbiamo riconoscere di sapere davvero poco; pensiamo per esempio alla sicurezza dei nuovi e dei vecchi chemioterapici antineoplastici nella pratica clinica quotidiana. Vogliamo credere che i farmaci vengano assunti da chi ne ha realmente bisogno e che ogni paziente riceva quelli necessari. Ciononostante una quota importante delle condizioni iatrogene che colpiscono la popolazione può essere conseguenza della prescrizione non razionale di farmaci non necessari. E' particolarmente preoccupante la pressione per prescrivere nuovi farmaci, protetti da brevetto, che sono più cari dei precedenti e che non sono stati confrontati direttamente in studi clinici controllati con quelli già disponibili. C'è ovviamente una maggiore incertezza sul profilo di sicurezza dei nuovi farmaci.

L'influenza della pressione commerciale sulla prescrizione è innegabile: val la pena di ricordare una volta di più che l'innovazione commerciale non equivale all'innovazione terapeutica, non significa cioè per forza maggiore efficacia, maggiore sicurezza e migliore compliance e qualità di vita per i nostri pazienti.

Ma la prescrizione razionale e prudente dei farmaci non è solo responsabilità del medico. Molti colleghi non capiscono perché lo stesso ente regolatorio che approva l'immissione in commercio di alcuni farmaci raccomandi poi che non vengano prescritti. Ancora altri non capiscono perché un sistema pubblico permetta che la maggior parte dell'informazione sui farmaci sia privata e sottomessa alle leggi del mercato.

Il nostro sistema sanitario ha una questione in sospeso: la gestione della conoscenza e dell'informazione. Fino a quando l'uso dei farmaci verrà visto come un problema semplicemente di compatibilità economica si daranno risposte burocratiche e corporative, con scarsa considerazione delle esigenze sia dei prescrittori sia dei pazienti.

Bibliografia

1. JAMA 2010;304:1684-92. CDI ■■■□
2. Circulation 2011;123:2226-35. CDI □□□
3. Clin Pharmacol Ther 2011;89:880-7. CDI ■■■□
4. J Am Med Dir Assoc 2010;11:120-7. CDI ■■■■
5. Am J Gastroenterol 2011;106:1209-18. CDI ■■■□
6. Lancet 2004;363:1341-5. CDI ■■■■

WWW.FARMACOVIGILANZA.EU

Iscrivetevi alla newsletter quindicinale per essere sempre aggiornati con le notizie di farmacovigilanza dalla letteratura e dalle agenzie regolatorie

FOCUS farmacovigilanza indica i conflitti d'interesse (CDI) delle principali fonti di letteratura segnalate secondo questa legenda:

- CDI □□□ assenza di conflitti d'interesse dichiarati
CDI ■□□ presenza di lievi conflitti d'interesse dichiarati
CDI ■■■□ presenza di conflitti d'interesse dichiarati e/o fondi da aziende farmaceutiche
CDI ■■■■ presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)
CDI NS non specificati

Focus Farmacovigilanza Anno XVIII - n. 70, maggio 2012
Periodico bimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009
Proprietà di: Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI) di Verona e Università degli Studi di Verona

Direttore responsabile: Giampaolo Velo

Coordinatore scientifico: Mauro Venegoni

Coordinatore editoriale: Pietro Dri

Comitato di redazione

coordinatore: L. Magro⁵

C. Biagi², A. Capuano¹, A. Conforti⁵, R. Leone⁵, O. Leoni³, U. Moretti⁵, D. Motola², AL. Rivolta³, G. Roberto², F. Rossi¹, R. Satolli⁶, S. Scotto³, L. Sportiello¹, M. Tuccori⁴, A. Vannacci⁴

¹ Centro FV Campania, ² Centro FV Emilia-Romagna, ³ Centro FV Lombardia,

⁴ Centro FV Toscana, ⁵ Centro FV Veneto, ⁶ Zadig

Comitato di collaborazione scientifica

C. Barbui², S. Belli², D. Busetto², O. Codella², F. Del Zotti³, P. D'Incau⁴, M. Donati¹, M. Gangemi³, P. Minuz², S. Opri¹, L. Pellizzari²

¹ Servizio di Farmacologia, AOUI e Università di Verona,

² Medici universitari/ospedalieri, ³ Medici di medicina generale/Pediatri di libera scelta, ⁴ Farmacisti

Editore: Zadig, via Ampère 59, 20131 Milano

tel: 02 7526131; fax: 02 76113040; e-mail: segreteria@zadig.it

Sito internet: www.farmacovigilanza.eu

Segreteria di redazione: C. Acquani (Zadig)

Grafica: Giovanna Smiriglia - **Stampa:** Cierre Grafica Scarl, Verona

c/o Servizio di Farmacologia, AOUI di Verona, Reference Centre for Education and Communication within the WHO Program for International Drug Monitoring, Università di Verona, Policlinico "G.B. Rossi", p.le L.A. Scuro 10, 37134 Verona

tel: 045 8027147 - 045 8124904; fax: 045 8027452 - 045 8124876

e-mail: focus.farmacovigilanza@ateneo.univr.it

sito web: <http://www.sfm.univr.it>

La riproduzione dei contenuti di *FOCUS farmacovigilanza* è consentita previa citazione della fonte e rispetto dell'integrità dei dati.